

Du médicaments aux drogues....
Les risques liés aux stupéfiants et
psychotropes
Exemples sur 10 ans

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



Nathalie RICHARD
SURBUM- DEMEB

Département stupéfiants et psychotropes

- L'Afssaps évalue et contrôle les substances psychoactives (dont stupéfiants et les psychotropes)

Loi du 1er juillet 1998

- **Médicaments** : Traitement de substitution, benzodiazépines, stimulants, anesthésiques, etc
- **Drogues illicites** : ecstasy, amphétamines, héroïne etc
- **Plantes** : cannabis, champignons hallucinogènes, plantes hallucinogènes

Sauf alcool et tabac

- L'Afssaps pilote le réseau des CEIP (réseau d'addictovigilance) situés dans des établissements publics de santé

1) Signal

Notification par un professionnel de santé, industriel, enquête annuelle des CEIP, dispositif de veille de l'OFDT, signalement par institutionnel, presse...

2) Évaluation du signal

- Quantification : nombre de signalements par les CEIP, données de vente, données d'exposition, résultats des enquêtes annuelles
- Évaluation des données complémentaires : ex : toxicité chez l'Homme et l'Animal
- Données européennes et internationales

3) Mise en place de mesures

- **Substance psychoactive** : inscription sur la liste des stupéfiants (amineptine, kétamine...)
- **Médicament** :
 - Renforcement du cadre de prescription et de délivrance (Rohypnol, Tranxène, Subutex...)
 - Renforcement de la sécurité d'emploi (méthadone, GHB)
 - *Diminution du dosage unitaire ! Halcion, Rohypnol, Tranxène*
 - PGR
 - Renforcement de l'information sur le médicament : modification de l'AMM (zopiclone, zolpidem), communication vers les prescripteurs

4) Évaluation des mesures

- **Substances : diminution de l'utilisation et de la circulation du produit**
 - Enquêtes des CEIP, OFDT, services répressifs

- **Médicaments :**
 - Enquêtes annuelles des CEIP
 - Volumes des ventes
 - Analyse des données de l'Assurance maladie (Subutex)

Evaluation de la pharmacodépendance : acteurs de l'évaluation



Benzodiazépine hypnotique commercialisée en 1973 (2mg), 1984 (1mg)

1995/2000 : Rohypnol en tête des spécialités détournées

- Médicament le + détourné par les toxicomanes (20% dans OPPIDUM)
 - Souffrance à l'arrêt 2/3 des cas
 - Pharmacodépendance dans 80% des cas
 - 1/3 augmente les doses depuis 6 mois
 - Injection et sniff
 - Dose supérieure à AMM 60% des cas (jusqu'à 200mg/j)
 - Obtenu à 30% par « deal »

- + 20% des ordonnances suspectes
- 20% des notifications d'abus ou dépendance aux CEIP
- Utilisation dans la soumission chimique
- Réactions paradoxales (troubles du comportement violents « effet Rambo »)

Mesures

2mg retiré du marché (1996)

Restriction de l'indication aux troubles sévères du sommeil (1996)

Colorant bleu (1998)

Retrait des boites de 20cp (1999)

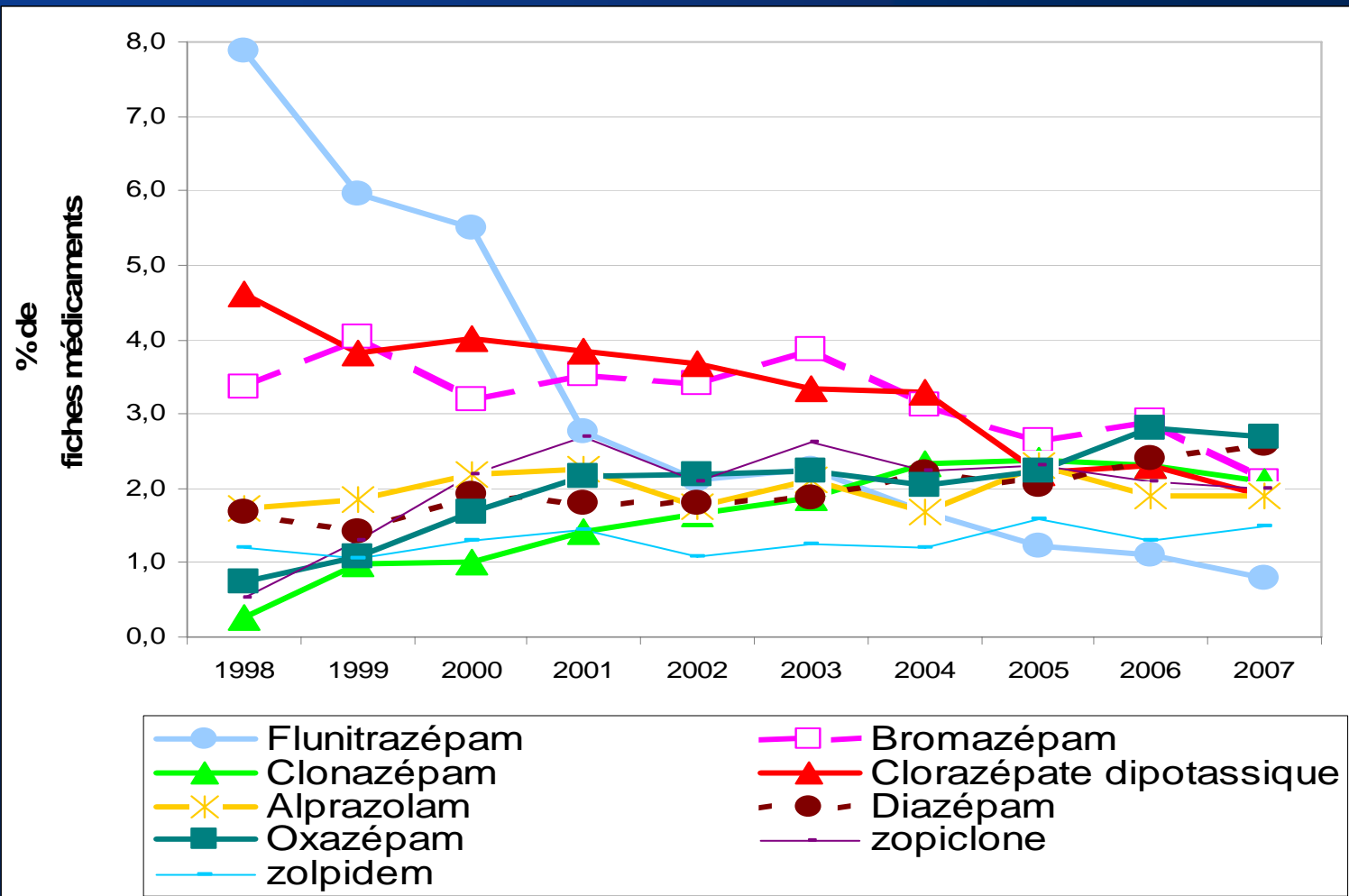
Prescription obligatoire sur ordonnance sécurisée (2001)

Durée max de prescription 14 jours- fractionnement 7j (2001)

Impact des mesures

- Diminution des prescriptions (*diminution de 20% des consommateurs d'hypnotiques*)
- Diminution des ordonnances falsifiées (18% en 1999, 10% en 2003 à 3% en 2007 (de la 1^{ère} citation à la 8^{ème} citation))
- Diminution de l'utilisation par les toxicomanes
- Chute des ventes (75% entre 2000 et 2001, 35% entre 2001 et 2002)

Flunitrazépam dans OPPIDUM



Antidépresseur tricyclique non imipraminique

- ↗ de la vitesse de recapture de la sérotonine sans modifier la capture de dopamine
- Effets euphorisants et psychostimulants, existence d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage
- Peu toxique en aigu

Liste I

AMM en 1987

Signal

- 141 cas d'abus et de dépendance entre 1989 et 2004 avec des consommations pouvant aller jusqu'à 300 cp/j (en moy : 4 à 30) + nomadisme médical : 3 à 34 médecins et 4 à 35 pharmacies
- Données de l'AM : 1 à 3 patients /1000 détournent
- Sujets touchés âgés de 20 à 40 ans, effet anxiolytique recherché

Mesures prises

2007

Modification du RCP avec mention du risque de pharmacodépendance

Diffusion d'un courrier aux prescripteurs

Demande d'études complémentaires au laboratoire : étude de l'effet psychostimulant chez l'Homme et évaluation du mécanisme de dépendance chez l'Animal

- Commercialisé en 1996
- Indiqué dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opiacés
- Agoniste partiel des récepteurs aux opiacés : moins de risques de dépression respiratoire que méthadone
- Accès large pour enrayer transmission du VIH et hépatites :
 - Prescription par tout médecin
 - Liste I mais conditions de prescription et de délivrance identiques à un stupéfiant

2003

- Constatation d'effets indésirables graves liés (atteinte hépatique, dépression respiratoire)
- abus, mésusage (IV, association avec médicaments psychoactifs)
- usage détourné (trafic et revente)

Actuellement 110 000 patients sous BHD (30% sous générique)
Diminution de la transmission du VIH, hépatites, overdoses à l'héroïne



Bilan globalement positif

MAIS trafic et mésusage subsistent MAIS dus à moins de 5% des patients

Mesures prises

- Lettre aux prescripteurs (2003)
- Recommandation de l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance pour éviter le nomadisme (2003)
- 2004 : Plan d'action de la sécurité sociale qui vise en priorité les patients ayant + de 32 mg/J
- 2008 : Application du protocole de soins de la Sécurité sociale chez les patients suspectés de détournement

En cours :

- Action pénales par les services contentieux de la CNAM en augmentation
- Projet de mesures en association avec les professionnels impliqués et les autorités sanitaires (médecins, pharmaciens)

- Anesthésique général en médecine humaine et vétérinaire
- Agit sur les récepteurs cholinergiques et récepteurs NMDA
- Commercialisée à partir de 1973 : spécialités à usage humain (50 et 250mg) et vétérinaire (500mg et 1g)

Signal

- 1980 : 1ers cas d'abus et usage détourné aux USA
- 1990 : 1ers cas d'abus en Europe
- 1997 : Cas d'abus par anesthésistes en France

- 2000
- Signalements aux CEIP + circulation d'échantillons
- ↗ Vols chez les vétérinaires + saisies par les services répressifs
- Emergence d'utilisation en rave party (OFDT) :
 - effets recherchés : euphorie, hallucinations, effet dissociatif (NDE)
 - avalée, sniffée ou injectée

Evaluation du signal

- Accroissement de son utilisation en France depuis 97 (15% des jeunes dans les rave parties)
- **Danger d'utilisation** : Effets somatiques : pertes de connaissance, convulsions, HTA+Troubles psychiques: hallucinations, délire..

↗ ↗ du trafic et consommation au niveau international (Asie du SE)

Mise en place de mesures

- Classement de la matière première comme stupéfiant (1997)
- Déclaration obligatoire des vols des spécialités (2001)
- Sensibilisation des vétérinaires (Afssaps-Afssa-2001)
- Stockage sécurisé obligatoire des spécialités (2003)

Evaluation des mesures (point en 2008)

- Très peu utilisée en France : diminution de l'usage en milieu festif
- 25 déclarations de vol de 2001 à 2005 (vétos)+ 5 en 2006-2008

Mais trafic international en augmentation (réexamen en 2009 par comité d'experts de la pharmacodépendance à l'OMS)

Herbe de cannabis coupé avec des microbilles de verre



Entre octobre 2006 et avril 2007 : 8 cas de pathologie respiratoire et ORL déclarés aux autorités de santé

Analyse complémentaires LNE, du laboratoire de cristallographie de Bordeaux (nature des particules) et saisine de la SPLF pour évaluer les conséquences cliniques à court et long terme.



11 avril 2008 : Point d'information et recommandations à l'attention des professionnels de santé co signé DGS, InVS, Afssaps, OFDT et SPLF

Conclusions :

billes de verre =particules de silice : Microbilles de verre et quartz alpha

manifestations ORL ou bronchiques à court terme, silicose non exclue à long terme, vigilance des professionnels de santé

Réaugmentation de la consommation d'héroïne



Tendances observées :

- Plus grande disponibilité (Afghanistan?)
- Augmentation de sa consommation notamment chez les jeunes non usagers habituels et bien insérés
- Modes d'usages + variés et + complexes : sniff, polyconsommation
- Banalisation avec utilisation dans les milieux techno
- Manque de connaissance des nouveaux usagers

➔ Ré augmentation des OD à l'héroïne
DC chez les plus jeunes

Action de communication à mettre en place

Administration à des fins criminelles ou délictuelles d'un produit psychoactif à l'insu de la victime ou sous la menace

- 1997 : GT mis en place par DGS + Agence du médicament (rapport Lagier)
- 2002/2003 : Mise en place d'une enquête nationale annuelle prospective par l'Afssaps (réseau des CEIP) + circulaires santé + justice + police
- 27 novembre 2007 : Création du GT Afssaps « Mesures galéniques et prévention du détournement des médicaments »

- **Janvier 2007** : recommandations de l'assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe sur les agressions sexuelles liées aux « drogues du viol » ...
encourager les sociétés pharmaceutiques à mettre au point des méthodes permettant de déceler la présence de telles drogues quand elles sont mélangées à une boisson.
- **19 septembre 2008** : réunion dans le cadre de la Présidence française de l'Union Européenne

890 cas notifiés

307 cas de soumission chimique + 226 cas de vulnérabilité chimique

- Victimes : Femmes (60 %), âge moyen : environ 31,5 ans (10% mineurs)
- Agression au domicile de la victime ou milieu festif
- Agression sexuelle : 46 % , Vol : 30 % (tentative d'agression : 19 %)

- **Symptômes** : Amnésie + + + , troubles de la vigilance, lésions traumatiques

- **Substances identifiées**
 - Benzodiazépines + + + : 63 %
 - Antihistaminiques H1 et sédatifs: 14 %
 - GHB : 7 mentions
 - Alcool : 42 %, cannabis : 20 %

Exemples « d'avis galéniques » rendus par l'Afssaps



- 1998 : rectificatif d'AMM du Rohypnol® : addition d'un colorant bleu et formation d'une pellicule sur toute boisson
- 2000 : avis défavorable à la mise sur le marché de lormetazepam effervescent
- 2004/2005 : avis défavorable de la CNSP et de la Commission d'AMM pour zolpidem effervescent
Demande de mise en place d'un bouchon de sécurité pour la Méthadone sirop,
Participation au PGR du Xyrem® (GHB) et proposition d'ajout d'un colorant
- 2007 : demande de modification de la taille des conditionnements du clonazépam et mise en place d'un PGR
Avis favorable pour AMM de la méthadone gélule avec gélifiant et blister sécurisé
.....

Création du Groupe de travail fin 2007 : décision du DG de l'Afssaps du 27 novembre 2007 (JO 13/12/07)

- Groupe rattaché à la Commission d'AMM
- Composition : galénistes, industriels, pharmaciens, médecins, toxicologues
- **Missions** : Elaborer des recommandations galéniques, en concertation avec et pour l'industrie pharmaceutique, afin de limiter le risque de détournement des médicaments identifiés comme « sensibles » et les transmettre à l'Europe

1. Détournement de la voie d'administration (injection intraveineuse de formes destinées à la voie orale)
2. Détournement accidentel lié à des formes galéniques attractives (accidents chez l'Enfant)
3. Soumission chimique
4. Détournement de médicaments vendus pour de l'ecstasy

S'appliquent :


- aux classes pharmacologiques les + sensibles (hypnotiques, anesthésiques, sédatifs..) à l'exclusion des formes pédiatriques
- aux formes orales ou buccales (exclusion des formes injectables)

Principes

- 1) Alerter la victime potentielle
- et /ou* 2) rendre complexe la manipulation pour l'agresseur dans les conditions d'une agression
- et/ou* 3) inhiber ou ralentir l'effet de la substance dans les conditions d'une agression

MAIS ceci doit se faire en conservant les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments, doit être compatible avec l'effet thérapeutique recherché et sans compromettre l'observance des patients

- Formulation permettant l'identification visuelle (colorant et/ou surnageant)
- Formulation permettant l'identification gustative de la présence du médicament

 Test à mettre en œuvre : temps d'apparition de la coloration ou de la sensation gustative, intensité de la coloration, rémanence de la sensation gustative ...

- Formulation ralentissant le temps de désagrégation du médicament dans les conditions d'une agression (ex en milieu hydroalcoolique) *en conservant les caractéristiques pharmacocinétiques de la substance dans les conditions de l'AMM*

- Augmentation de la taille des formes solides mais *sans compromettre l'observance (ex : sujets âgés)*



Abus, pharmacodépendance +++ dans le domaine de la santé publique

Très grande variété des problématiques étudiés

Nécessité de prendre en compte la pharmacodépendance dans l'évaluation d'un médicament en pré et post AMM